

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität
in Marburg
Komm. Direktor: Prof. Dr. med. H. Kaffarnik

ÜBER DIE BEEINFLUSSUNG DER NORMALWERTE
VON SERUMLIPIDEN DURCH ORALE
KONTRAZEPTIVA, NIKOTIN UND ALKOHOL

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von —

SIBYLLE EIMER-BREDE, geb. Brede
—
aus Korbach

Marburg 1977
—

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität
in Marburg
Komm. Direktor: Prof. Dr. med. H. Kaffarnik

ÜBER DIE BEEINFLUSSUNG DER NORMALWERTE
VON SERUMLIPIDEN DURCH ORALE
KONTRAZEPTIVA, NIKOTIN UND ALKOHOL

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

SIBYLLE EIMER-BREDE, geb. Brede

aus Korbach

Marburg 1977

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg am 18.11.1977

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. med. F. Neurath

Referent: Prof. Dr. med. H. Kaffarnik

Correferent: Prof. Dr. med. dent. G. Ahrens

Meinen Eltern



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung	1
a) Problematik	2
b) Fragestellung	3
II. Methodik	4
III. Ergebnisse	16
IV. Diskussion	25
V. Zusammenfassung	32
VI. Literaturverzeichnis	34

I. EINLEITUNG

In den letzten Jahren konnte man einen deutlichen Anstieg von Erkrankungen, die auf erhöhte Serumlipide zurückzuführen sind, feststellen.

So werden z. B. gerade Störungen des Lipidstoffwechsels als ätiologischer Faktor für Herz- und Kreislauferkrankungen diskutiert, die zur Zeit als häufigste Todesursache in der BRD anzusehen sind (49).

Aus dem Grunde ist es wichtig, alle Faktoren, die eine Erhöhung des Lipidspiegels im Serum bewirken, sicher festzustellen, um einem weiteren Anstieg der Risikofaktoren gezielt entgegenwirken zu können.

Dabei sind nicht nur, wie früher angenommen, erhöhte Cholesterinwerte als ätiologische Faktoren zu berücksichtigen, sondern z. B. ALBRINK et al. (3) wiesen darauf hin, daß auch den Triglyceriden eine besondere Bedeutung zugemessen werden muß.

a) Problematik

Eine Festlegung von "Normalwerten" bei biologischen Parametern ist deswegen sehr problematisch, weil eine starke Beeinflußbarkeit durch endogene und exogene Faktoren erwiesen ist.

Normbereiche werden durch Untersuchungen größerer Bevölkerungsstichproben ermittelt. Dabei wird jedoch häufig nicht berücksichtigt, daß durch unterschiedliche Untersuchungsbedingungen, z. B. tageszeitliche Schwankungen, durch ungleiche Lebensbedingungen der Probanden oder auch durch methodische Fehler im Analyseverfahren u. a. m. Abweichungen der errechneten Normwerte bzw. des Normbereiches über die Grenzen der biologischen Streuung hinaus möglich sind.

Den von v. BOROVICZENY definierten Normbereich, d. h. - als Stichprobe dient eine möglichst große, zufällig ausgewählte, für die Gesamtbevölkerung repräsentative und sich gesund fühlende Gruppe, nur nach Geschlecht und evtl. noch nach Alter selektiert -, bezeichnet man wegen des geringen Selektionsgrades als "unspezifisch". Demgegenüber steht die scharf selektierte Versuchsgruppe, bei der die Probanden mit Störfaktoren, die den untersuchten Parameter in irgendeiner Weise beeinflussen könnten, eliminiert werden und bei der genau definierte Untersuchungsbedingungen zu Grunde liegen. Dies ist der "spezifische Normbereich" (14).

b) Fragestellung

Diese Aussagen treffen in vollem Umfang auch für die Festlegung der Normbereiche für Serumlipide zu.

Es soll die Beeinflußbarkeit der Blutfette von Normalpersonen durch verschiedene Faktoren untersucht werden. Hierfür ermittelten wir bei stoffwechselgesunden Personen unter genau definierten Untersuchungsbedingungen die Cholesterin-, Triglycerid- und Phosphatidwerte.

Anschließend bildeten wir Kollektive, die sich jeweils in Bezug auf Alkohol- bzw. Nikotinkonsum sowie auf die Einnahme von oralen Kontraceptiva voneinander unterschieden.

Jedes dieser Kollektive teilten wir in vier Altersgruppen auf und stellten die so ausgewählten Probandengruppen einander vergleichend gegenüber.

II. METHODIK

a) Probandenauswahl

Aus dem ambulanten Patientengut der Universitäts-Poliklinik Marburg wurden 259 Männer und 262 Frauen im Alter von 18 bis 65 Jahren nach folgenden Kriterien ausgesucht:

Die untersuchten Personen durften weder übergewichtig (Auswahl nach der Broca-Formel: Sollgewicht = Körpergröße in cm minus 100 $\pm$ 10 %) noch stoffwechselkrank sein (diese Auswahl trafen wir anhand von labortechnischen Daten, die bei allen Personen zu einem früheren Zeitpunkt routinemäßig ermittelt worden waren).

Um auch eine latent diabetische Stoffwechsellage sicher auszuschließen, unterzogen wir jeden Probanden einem Tolbutamid-Test. Auf Grund dieses Tests konnten 16 Personen für weitere Bestimmungen nicht mehr berücksichtigt werden.

b) Durchführung der Untersuchungen

Alle Probanden wurden vormittags zwischen 8 und 11 Uhr einbestellt. Die letzte Mahlzeit war am Abend vorher eingenommen worden. Wir befragten jeden Probanden über seine Gewohnheiten bezüglich Alkohol- und Nikotinguß, die Frauen außerdem noch über eventuelle Einnahme oraler Kontraceptiva.

Anschließend entnahmen wir den zu untersuchenden Personen ca. 10 ml Blut aus der V. cubit. und führten den Tolbutamid-Test durch. Hierzu wird zuerst der Nüchternblutzucker bestimmt. Danach injiziert man

eine Ampulle Tolbutamid (5 % in 20 ml = 1 g) im Zeitraum von 3 min langsam und gleichmäßig in die V. cubit. und führt nach 20 und 30 min erneut Bestimmungen der Blutzuckerkonzentration durch. Beim Stoffwechselgesunden beträgt der Blutzuckerabfall nach 20 min mehr als 20 %, nach 30 min mehr als 30 % des Ausgangswertes.

c) Serumgewinnung und -aufbewahrung

Das durch Venenpunktion entnommene Blut wurde nach 20 min bei 4×10^3 Umdr./min zentrifugiert, das Serum abpipettiert und anschließend bis zur Weiterverarbeitung im Kühlschrank bei -30°C gelagert.

d) Weiterverarbeitung des Serums

1. Bestimmung des Gesamtcholesterins
nach WATSON (52), modifiziert nach RICHTERICH
und LAUBER (41)
2. Bestimmung der Triglyceride
nach der Methode von EGGSTEIN u. KREUTZ (15) sowie
SCHMIDT und v. DAHL (44)
3. Bestimmung der Phosphatide
Lipoid-Extraktion nach FOLCH und LEES (18)
Phosphor-Analyse nach BARTLETT (6)
Veraschung nach ALLEN (4)

Zu 1. Bestimmung des Gesamtcholesterins

Die Bestimmung des Gesamtcholesterins wurde durchgeführt nach der Methode von WATSON (52), modifiziert von RICHTERICH und LAUBER (41).

Prinzip:

Die Methode beruht auf der Farbreaktion von LIEBERMANN und BURCHARDT. Sterine geben in wasserfreiem Milieu mit Essigsäureanhydrid und konzentrierter Schwefelsäure eine blaugrüne Färbung durch Bildung polymerer Kohlenwasserstoffe. Statt einer vollständigen Eiweißfällung erfolgt eine teilweise Dispersion und eine teilweise Präzipitation durch Zugabe von methylierten Benzolsulfonsäuren.

Chemikalien:

Eisessig p.a.

Cholesterin reinst.

Essigsäureanhydrid p.a.

konz. Schwefelsäure p.a.

2,5 - Dimethylbenzolsulfonsäure p.a.

Reagentien:

Cholesterinstandard: 200 mg Cholesterin wurden mit Eisessig auf 100 ml gelöst. Die Lösung muß bei Zimmertemperatur aufbewahrt werden, da Cholesterin sonst auskristallisiert.

Cholesterinreagenz: Es wurde eine Lösung mit den Konzentrationen 7 M Essigsäure, 6,5 M Essigsäureanhydrid und 50 mM 2,5 - dimethylbenzolsulfonsäure hergestellt. Die Lösung ist bei Raumtemperatur etwa ein Jahr haltbar.

Durchführung:

In Mikroreaktionsgefäße wurden 0,02 ml Serum bzw. 0,02 ml

Cholesterinstandard bzw. 0,02 ml aqua bidest. für den Leerwert und danach in alle Reaktionsgefäße 0,5 ml Cholesterinreagenz pipettiert. Die Gefäße wurden geschüttelt und für fünf Minuten in ein Wasserbad von 25° C gestellt. Daraufhin wurde in jedes Reaktionsgefäß 0,1 ml konz. Schwefelsäure gegeben, wieder gemischt und für weitere zehn Minuten ins Wasserbad gestellt. Unter Verwendung eines Filters von 578 nm wurde dann bei 1 cm Schichtdicke der Küvette die Extinktion des Standards und der einzelnen Seren im Photometer Eppendorf gegen den Leerwert gemessen.

Berechnung:

Nach dem Lambert-Beerschen Gesetz gilt, daß sich die Konzentrationen eines Stoffes im gleichen Lösungsmittel wie die Extinktionen verhalten:

$$\frac{c_p}{c_s} = \frac{E_p}{E_s}$$

wobei c die Konzentration, E die Extinktion, die Indices p und s Probe bzw. Standard bedeuten. c_s ist mit $200 \frac{\text{mg}}{100 \text{ ml}}$ bekannt, so daß sich mit den gemessenen Extinktionen E_p und E_s für die zu bestimmende Konzentration c_p folgende Gleichung ergibt:

$$c_p = \frac{200 \times E_p}{E_s} \frac{\text{mg}}{100 \text{ ml}}$$

Kritik:

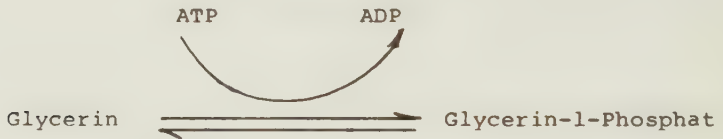
Bei der hier durchgeführten Methode werden die sonst übliche Extraktion und Enteiweißung umgangen. Dadurch verringert sich die Zahl der Arbeitsschritte und damit auch die Fehlerbreite. Hämolytische und ikterische Seren verfälschen die Ergebnisse gravierend.

Zu 2. Bestimmung der Triglyceride

Die Bestimmung der Triglyceride erfolgte nach der Methode von EGGSTEIN u. KREUTZ (15) sowie SCHMIDT und v. DAHL (44).

Prinzip:

Die Triglyceride werden enzymatisch über ihren Glycerin-gehalt bestimmt. Dabei wird nach der Verseifung der Fette das entstandene Glycerin in der durch das Enzym Glycerokinase (GK) katalysierten Reaktion mit Hilfe von ATP zu Glycerin-1-Phosphat phosphoryliert:

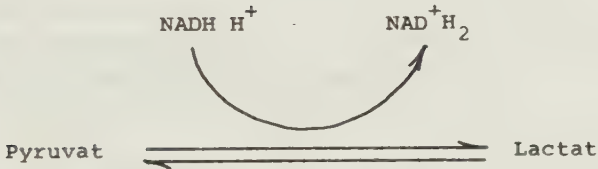


Durch das Enzym Pyruvatkinase (PK) wird das entstandene ADP durch Phosphoenolpyruvat (PEP) unter Bildung von Pyruvat wieder in ATP überführt:



Pyruvat wird nun durch NADH mittels Lactatdehydroge-

nase (LDH) zu Lactat reduziert, wobei NADH zu NAD^+ oxidiert wird:



Die während der Reaktion verbrauchte NADH-Menge ist äquivalent der vorhandenen Glycerinmenge. NADH ist also Meßgröße und auf Grund seiner Absorption bei einer Wellenlänge von 366 nm leicht zu bestimmen.

Chemikalien:

Triäthanolaminpuffer

MgSO_4 reinst.

Phosphoenolpyruvat

ATP

Lactatdehydrogenase

Pyruvatkinase

Glycerokinase

MgSO_4 -Lösung (etwa 0,15 M)

äthanolisches KOH (etwa 0,5 M)

Reagentien:

Lösung 1: Puffer: 4 mM Triäthanolaminpuffer und 0,16 mM MgSO_4 werden in 40 ml aqua bidest. gelöst; es resultiert ein pH von 7,6. Die Lösung ist bei Raumtemperatur 1 Jahr haltbar.

Lösung 2: $3,6 \mu\text{M}$ NADH, $19,8 \mu\text{M}$ ATP und $6,6 \mu\text{M}$ PEP werden in 0,6 ml aqua bidest. gelöst. Die Lösung ist bei $+ 4^{\circ}\text{C}$ zwei Wochen haltbar.

Lösung 3: 2 mg LDH und 1 mg PK sind in einem Milliliter der Suspension enthalten. Die Suspension ist bei $+ 4^{\circ}\text{C}$ etwa ein Jahr haltbar.

Lösung 4: 2 mg GK sind in einem Milliliter Suspension enthalten. Die Haltbarkeit bei $+ 4^{\circ}\text{C}$ beträgt ebenfalls etwa ein Jahr.

Durchführung:

Von jedem Serum wurden 0,2 ml in ein Zentrifugenglas pipettiert, 0,5 ml der äthanolischen Kalilauge dazugegeben und kräftig durchgemischt. Die verschlossenen Zentrifugengläschen wurden dann für etwa dreißig Minuten in ein Wasserbad von $55 - 70^{\circ}\text{C}$ gestellt und danach wieder auf Raumtemperatur abgekühlt. Hierauf wurde in jedes Glas 1,0 ml MgSO_4 -Lösung pipettiert, gut gemischt, acht Minuten bei 5000 U/min zentrifugiert und 0,2 ml des klaren Überstandes zur Glycerinbestimmung abgenommen.

Für diese Glycerinbestimmung wurden von Lösung 1 1,0 ml, von Lösung 2 0,05 ml, die nach der Verseifungsreaktion abgenommenen 0,2 ml Überstand und von Lösung 3 0,01 ml in eine Küvette mit einem Zentimeter Schichtdicke pipettiert, mit einem Plastikspatel durchgemischt und das Ganze bei Raumtemperatur für etwa zehn Minuten stehen gelassen. Dann wurde mit einem Filter von 366 nm die Extinktion im Photometer Eppendorf gegen Luft gemessen (E_1). Anschließend wurden noch von Lösung 4 0,01 ml zugegeben, abermals durchgemischt und nach

zehn Minuten wieder die Extinktion gegen den Leerwert Luft bestimmt (E_2).

Berechnung:

Für die Berechnung von Substratkonzentrationen gilt allgemein die Formel:

$$c = \frac{MG}{\xi \times d \times 10} \times \frac{V}{v} \times F \times \Delta E \frac{mg}{100 \text{ ml}}$$

Der Extinktionskoeffizient ξ von NADH beträgt bei 366 nm $3,3 \frac{cm^2}{\mu Mol}$.

Die Schichtdicke der Küvette d ist 1 cm.

Der Gehalt an Neutralfett wird über seinen Glycerinanteil berechnet. Das mittlere Molekulargewicht der Serumtriglyceride beträgt 885, das des Glycerins 92.

Außerdem muß die durch die Verseifung eingetretene Verdünnung berücksichtigt werden, was mit Hilfe des Faktors F geschieht:

$$F = \frac{885 \times 1,70}{92,1 \times 0,2} = 81,69$$

V ist das Volumen der insgesamt in der Küvette einge-
petteiten Lösungsmengen (1,27 ml), v das Volumen des
eingesetzten Überstandes der Verseifungsreaktion (0,2 ml).

Für ΔE gilt: $\Delta E = E_1 - E_2$.

Berücksichtigt man nun noch den Durchschnittsgehalt des Serums an freiem Glycerin mit $1,0 \frac{mg}{100 \text{ ml}}$, was nach den oben angeführten Molekulargewichten etwa $10 \frac{mg}{100 \text{ ml}}$ Neutralfett entspricht, so ergibt sich für die Konzentration der Triglyceride im Serum folgende Bestimmungsgleichung:

$$c = (1432 \times \Delta E - 10) \frac{mg}{100 \text{ ml}}$$

Zu 3. Bestimmung der Phosphatide (45)

Die Extraktion der Lipide aus dem Serum erfolgte nach FOLCH und LEES (18).

Chemikalien:

Chloroform DAB 6

Methanol p.a.

Natriumchlorid p.a.

1 ml Serum und 32 ml Chloroform wurden mit Methanol auf 50 ml aufgefüllt, geschüttelt und filtriert. 20 ml des Filtrats wurden zur besseren Trennbarkeit mit 40 ml gesättigter Kochsalzlösung im Schütteltrichter kräftig geschüttelt und nach 30 Minuten die Chloroformphase abgelassen und filtriert. Anorganische Phosphate des Serums bleiben in der Wasser-Salz-Äthanolphase zurück. In der Chloroformphase befindlicher Phosphor ist Bestandteil von Phosphatiden.

Die Bestimmung der Phosphatide erfolgte über die Phosphoranalyse nach BARTLETT (6), die Veraschung nach ALLEN (4).

Chemikalien:

70 %-ige Perchlorsäure p.a.

Ammoniummolybdat p.a.

Natriumsulfid p.a.

1-Amino-2-naphtol-4-sulfonsäure p.a.

Natriumpyrosulfit p.a.

Äthanol DAB 6

Kaliumdihydrogenphosphat p.a. über Nacht mit Phosphorpentoxid in der Trockenpistole getrocknet konz. Schwefelsäure p.a.

Reagentien:

Ammoniummolybdat 0,22 %-ig (1,1 g ad 500 ml dest. Wasser) Reduktionsreagens nach FISKE und SUBBA ROW (17): Zu 200 ml frisch hergestellter 13,7 %-iger Natriumpyrosulfit-Lösung wurden unter Rühren 0,5 g 1-Amino-2-naphtol-4-sulfonsäure und 2 g wasserfreies Natriumsulfit gegeben. Die Lösung wurde filtriert, in dunkler Flasche aufbewahrt und alle 2 - 3 Wochen frisch hergestellt.

Anorganischer Phosphatstandard:

0,3509 g des vorgetrockneten Kaliumhydrogenphosphats wurden in einen 1 lt Meßkolben gelöst, 10 ml 10 n Schwefelsäure zugegeben und mit bidestilliertem Wasser aufgefüllt auf einen Liter. Diese Stammlösung enthält in 5 ml 0,4 mg Phosphor und ist unbegrenzt haltbar.

Durchführung:

In zwei Reagenzgläser wurden je 0,5 ml der Chloroformphase gegeben und in einem Sandbad von 100 - 120° C eingedampft. Danach wurde in jedes Glas 0,4 ml Perchlorsäure gegeben, außerdem in ein leeres Glas (späterer Leerwert). Die Proben wurden dann im Sandbad von 180°C eine Stunde lang verascht. Nach dem Erkalten wurden in jedes Röhrchen 4,6 ml 0,22 %-ige Ammoniummolybdatlösung und 0,4 ml Reduktionsreagens pipettiert und gut geschüttelt. Alle Gläser wurden anschließend sieben Minuten lang in ein leicht kochendes Wasserbad gestellt, dann abgekühlt und die Extinktion gegen den Leerwert im Spektralphotometer Zeiss bei 830 m μ und 1 cm Schichtdicke gemessen. Standardwerte wurden in jeder Serie gesondert mitgeführt. Dazu wurden am Tag der Bestimmung 2,5 ml der Standardlösung (0,4 mg Phosphor in 5 ml) mit bidestilliertem Wasser auf 50 ml verdünnt. ("Tagesphosphor", 4 Phosphor in einem Milliliter).

In 2 Reagenzgläser wurden je 0,5 ml Tagesphosphorlösung pipettiert, eingedampft und parallel zu den Proben weiterverarbeitet.

Berechnung:

Nach dem Lambert-Beer'schen Gesetz gilt:

$$1. \quad \frac{C_p}{C_{st}} = \frac{E_p}{E_{st}} \quad \text{wobei } C = \text{Konzentration}$$

E = Extinktion
p = zur Probe gehörig
St = zum Standard gehörig
bedeuten. Ebenso gilt:

$$2. \quad C_p = \frac{E_p}{E_{st}} \times C_{st}$$

wegen der Verdünnung der Serumproben bei der Extraktion gegenüber dem nicht extrahierten Standard gilt:

$$3. \quad \text{Phosphor/ml Serum} = \frac{E_p}{E_{st}} \times 4 \times 32$$

in mg % ausgedrückt:

$$4. \quad \text{mg \% Phosphor} = \frac{E_p}{E_{st}} \times 4 \times 32 \times 0,1$$

Der Gehalt an Phosphatiden als Lecithin errechnet sich aus dem Phosphorgehalt multipliziert mit 25:

$$5. \quad \text{mg \% Phosphatide (als Lecithin)} =$$

$$\frac{E_p}{E_{st}} \times 25 \times 4 \times 32 \times 0,1 = E_p \times \frac{320}{E_{st}}$$

Kritik:

Durch die siebenminütige Erhitzung bei der Farbbildung wird diese intensiver und es entsteht ein steiles Absorptionsmaximum bei 830 m μ . Der Nachweis ist sehr empfindlich, Spuren von Verunreinigungen durch Spülmittel oder schlechtes destilliertes Wasser verunmöglichen die Bestimmung. Sandbadtemperatursteigerungen bei der Veraschung und kleine Pipettierfehler bei der Ammoniummolybdatzugabe sowie Pipettierfehler von $\pm 1/3$ bei der Reduktionsreagenszugabe ergeben keine Änderungen.

e) Statistik

Für die statistische Auswertung wurde der t-Test nach Student für unabhängige Stichproben herangezogen. Signifikanz liegt danach vor, wenn $\alpha \leq 5,00$ ist.

III. ERGEBNISSE

1. Ovulationshemmer

Tab. 1.1 Triglyceride

Alter Jahre	ohne Ovul. mg/100ml	Anzahl (n)	mit Ovul. mg/100ml	Anzahl (n)	Abweichg. in %	Signi- fikanz α
-30	82 $\pm$ 31	(42)	96 $\pm$ 43	(42)	+ 17	7,4
31-40	80 $\pm$ 26	(58)	97 $\pm$ 34	(16)	+ 21,5	2,82
41-45	90 $\pm$ 55	(30)	76 $\pm$ 18	(7)	- 15,5	24,23

Die Gruppe der Frauen ohne Ovulationshemmer zeigt einen deutlichen Alterstrend erst nach dem 40. Lebensjahr. Die Triglyceridwerte der Frauen mit Ovulationshemmern bis 30 Jahre sind um 17 %, α = 7,4, von 31-40 Jahre um 21,5 %, d.h. signifikant, gegenüber den Vergleichsgruppen erhöht. Die nächste Altersgruppe ist nicht signifikant verändert.

Tab. 1.2 Cholesterin

Alter Jahre	ohne Ovul. mg/100 ml	Anzahl (n)	mit Ovul. mg/100 ml	Anzahl (n)	Abweichg. in %	Signi- fikanz α
-30	190 $\pm$ 31	(43)	185 $\pm$ 37	(42)	- 2,6	49,52
31-40	193 $\pm$ 33	(58)	206 $\pm$ 36	(16)	+ 6,7	20,24
41-45	211 $\pm$ 37	(30)	215 $\pm$ 36	(7)	+ 1,9	82,02

Beide Gruppen weisen mit zunehmendem Alter einen Anstieg der Cholesterinwerte auf.

Zwischen beiden Gruppen sind keine signifikanten Abweichungen zu konstatieren.

Tab. 1.3 Phosphatide

Alter Jahre	ohne Ovul. mg/100 ml	Anzahl (n)	mit Ovul. mg/100 ml	Anzahl (n)	Abweichg. in %	Signi- fikanz α
-30	210 $\pm$ 47	(43)	228 $\pm$ 54	(42)	- 8,6	10,12
31-40	208 $\pm$ 42	(57)	239 $\pm$ 49	(16)	+ 14,9	1,36
41-45	244 $\pm$ 32	(29)	246 $\pm$ 30	(7)	+ 0,8	92,86

Beide Gruppen zeigen einen deutlichen Alterstrend nach dem 40. Lebensjahr. Bei der Gruppe der Frauen mit Ovulationshemmern ist eine signifikante Erhöhung der Phosphatidwerte gegenüber der Vergleichsgruppe nur in der Altersklasse 31 - 40 Jahre zu konstatieren.

Abbildung 1:

Triglyceride

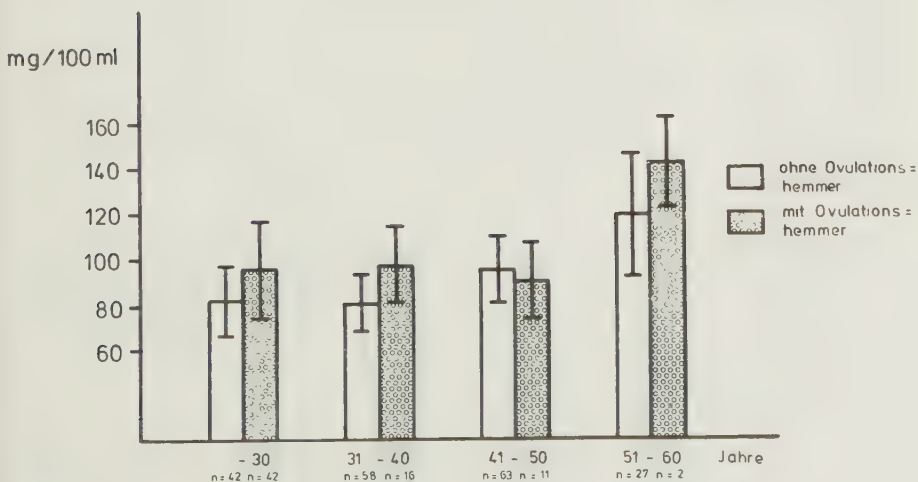


Abbildung 2:

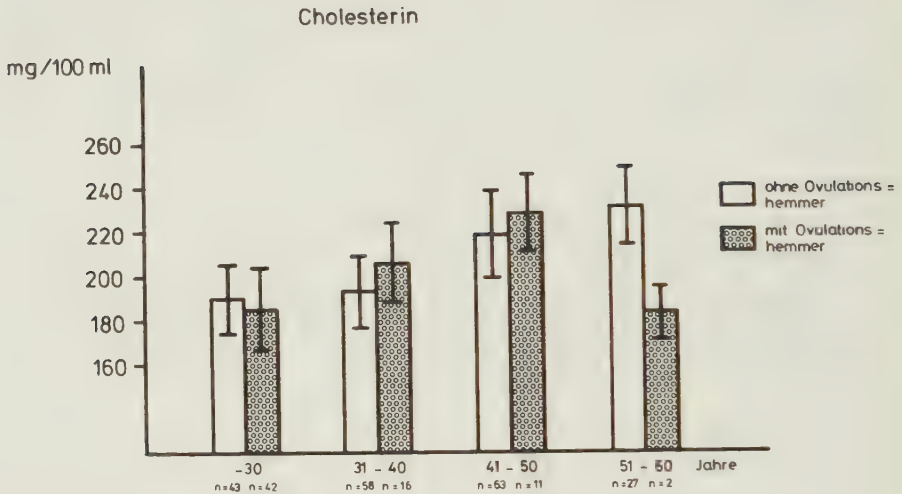
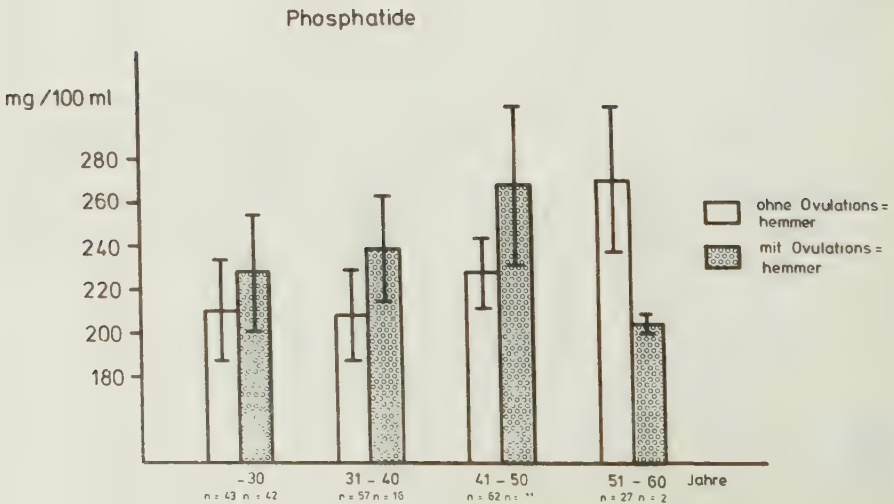


Abbildung 3:



2. Nikotin

Tab. 2.1 Triglyceride

Alter Jahre	Nichtraucher mg / 100 ml	Anzahl (n)	Raucher mg/100 ml	Anzahl (n)	Abweichg. in %	Signi- fikanz α
-30	93 $\pm$ 36	(92)	121 $\pm$ 91	(71)	+ 30,1	1,54
31-40	98 $\pm$ 41	(111)	150 $\pm$ 98	(47)	+ 53,0	0,07
41-50	101 $\pm$ 38	(87)	111 $\pm$ 39	(39)	+ 9,9	19,87
51-60	114 $\pm$ 46	(45)	115 $\pm$ 45	(27)	+ 0,9	91,66

Bei den jüngeren Probanden sieht man eine signifikante Erhöhung der Triglyceridwerte in der Gruppe der Raucher (bis 53 %, $\alpha = 0,07$). In den höheren Altersgruppen (über 40) gleichen sich die Werte wieder langsam an.

Tab. 2.2 Cholesterin

Alter Jahre	Nichtraucher mg / 100 ml	Anzahl (n)	Raucher mg/100 ml	Anzahl (n)	Abweichg. in %	Signi- fikanz α
-30	187 $\pm$ 33	(93)	179 $\pm$ 30	(71)	- 4,3	12,56
31-40	194 $\pm$ 33	(112)	197 $\pm$ 36	(47)	+ 1,5	58,92
41-50	213 $\pm$ 37	(87)	211 $\pm$ 35	(39)	- 0,9	70,21
51-60	218 $\pm$ 33	(45)	204 $\pm$ 38	(27)	- 6,4	10,38

Ein Alterstrend wird in beiden Gruppen deutlich. Signifikante Unterschiede zwischen den Altersklassen sind nicht zu beobachten.

Tab. 2.3 Phosphatide

Alter Jahre	Nichtraucher mg / 100 ml	Anzahl (n)	Raucher mg/100 ml	Anzahl (n)	Abweichg. in %	Signi- fikanz α
-30	220 $\pm$ 47	(93)	234 $\pm$ 60	(71)	+ 6,4	8,38
31-40	226 $\pm$ 49	(111)	249 $\pm$ 53	(46)	+ 10,2	1,01
41-50	233 $\pm$ 42	(87)	252 $\pm$ 51	(38)	+ 8,1	2,43
51-60	258 $\pm$ 59	(44)	268 $\pm$ 65	(27)	+ 3,9	51,17

Es ist ein kontinuierlicher Anstieg der Phosphatidwerte mit zunehmendem Alter zu konstatieren, wobei in den Altersgruppen bis 50 Jahre die Werte der Raucher gegenüber den Nichtrauchern höher liegen. In den Altersgruppen 31 - 50 Jahre sind die Werte signifikant erhöht.

Abbildung 4:

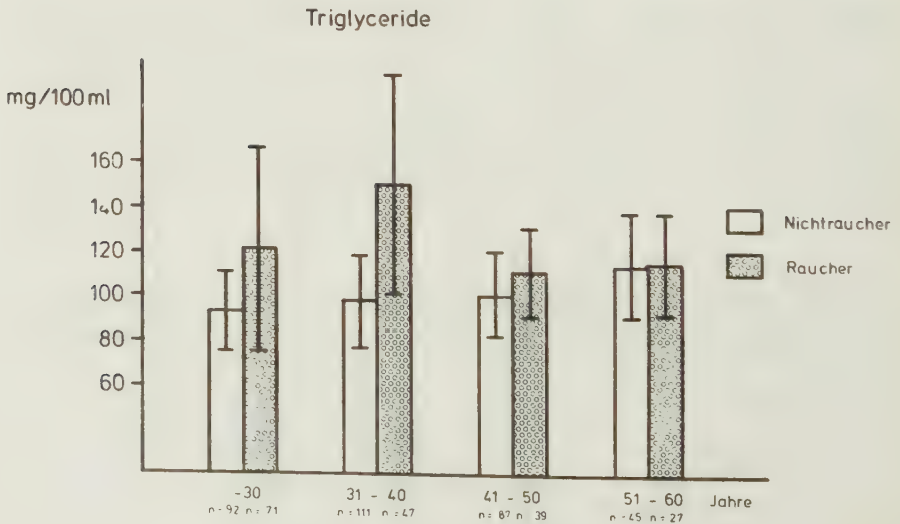


Abbildung 5:

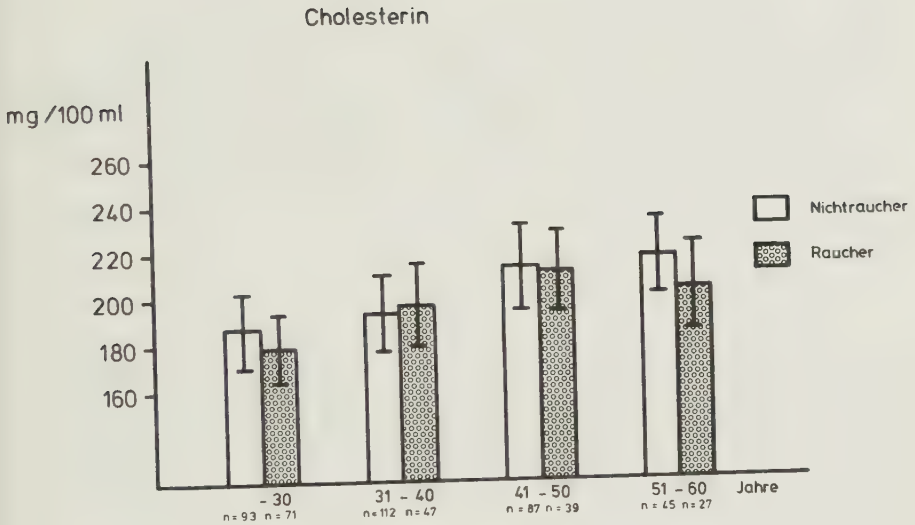
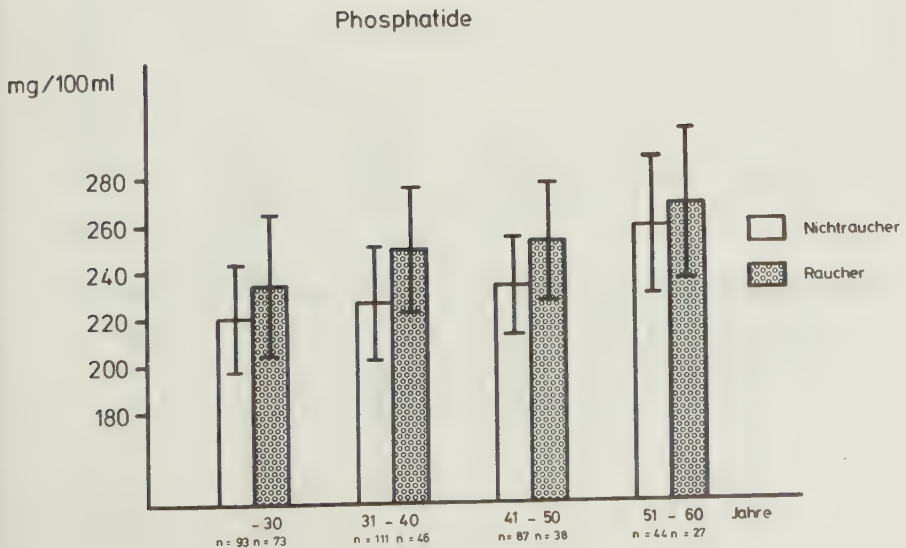


Abbildung 6:



3. Alkohol

Tab. 3.1 Triglyceride

Alter Jahre	ohne Alkohol mg/100 ml	Anzahl (n)	mit Alkohol mg/100 ml	Anzahl (n)	Abweichg. in %	Signi- fikanz α
-30	92 $\pm$ 36	(117)	140 $\pm$ 107	(45)	+ 52,2	0,45
31-40	104 $\pm$ 63	(115)	138 $\pm$ 75	(41)	+ 32,7	0,53
41-50	100 $\pm$ 36	(102)	124 $\pm$ 42	(22)	+ 24	0,71
51-60	118 $\pm$ 47	(54)	103 $\pm$ 39	(17)	- 12,7	23,04

Die Triglyceridwerte liegen in den Altersgruppen bis 50 Jahre bei Alkoholkonsumenten signifikant höher als in den Vergleichsgruppen (bis 52,2 %, α = 0,45). Bei den Probanden ohne Alkoholkonsum ist ein leichter Alterstrend feststellbar. Im Gegensatz dazu fallen die Triglyceridwerte in der anderen Gruppe mit zunehmendem Alter ab.

Tab. 3.2 Cholesterin

Alter Jahre	ohne Alkohol mg/100 ml	Anzahl (n)	mit Alkohol mg/100 ml	Anzahl (n)	Abweichg. in %	Signi- fikanz α
-30	183 $\pm$ 34	(118)	185 $\pm$ 27	(45)	+ 1,1	74,12
31-40	196 $\pm$ 35	(116)	191 $\pm$ 29	(41)	- 2,5	42,9
41-50	214 $\pm$ 37	(102)	209 $\pm$ 31	(22)	- 2,3	54,9
51-60	217 $\pm$ 34	(54)	199 $\pm$ 35	(47)	- 8,3	5,62

Die Cholesterinwerte unterscheiden sich in den Vergleichsgruppen nur unwesentlich. Ein leichter Alterstrend ist in beiden Gruppen zu beobachten.

Tab. 3.3 Phosphatide

Alter Jahr	ohne Alkohol mg/100 ml	Anzahl (n)	mit Alkohol mg/100 ml	Anzahl (n)	Abweichg. in %	Signi- fikanz α
-30	221 $\pm$ 55	(118)	239 $\pm$ 44	(45)	+ 8,1	4,44
31-40	228 $\pm$ 52	(116)	245 $\pm$ 49	(41)	+ 7,4	7,82
41-50	233 $\pm$ 42	(102)	266 $\pm$ 52	(22)	+ 14,2	0,16
51-60	257 $\pm$ 60	(54)	275 $\pm$ 66	(17)	+ 7,0	28,2

Auch hier stellt man einen Alterstrend in beiden Gruppen fest. Die Phosphatidwerte der Probanden mit Alkoholkonsum sind gegenüber den Vergleichsgruppen in allen Altersklassen erhöht: In den Altersgruppen bis 30 Jahre und 31-40 Jahre signifikant, in der Gruppe der 31-40-jährigen besteht eine Tendenz zur Signifikanz.

Abbildung 7:

Triglyceride

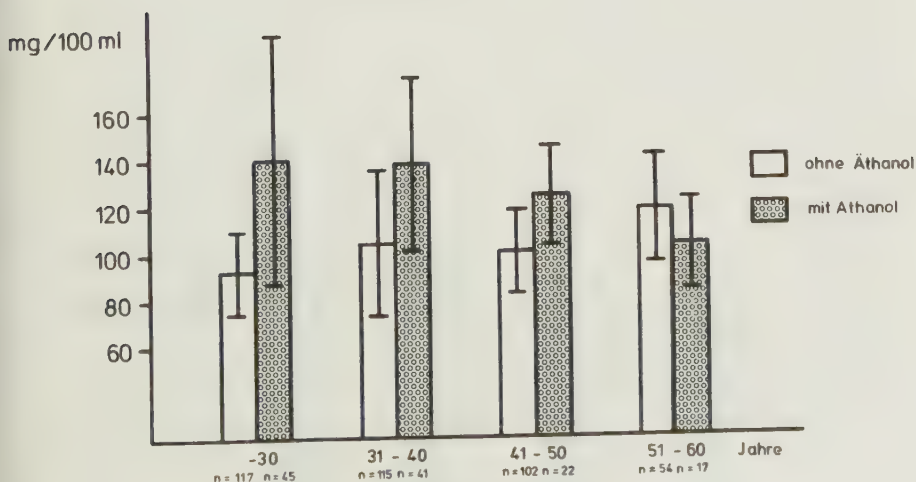


Abbildung 8:

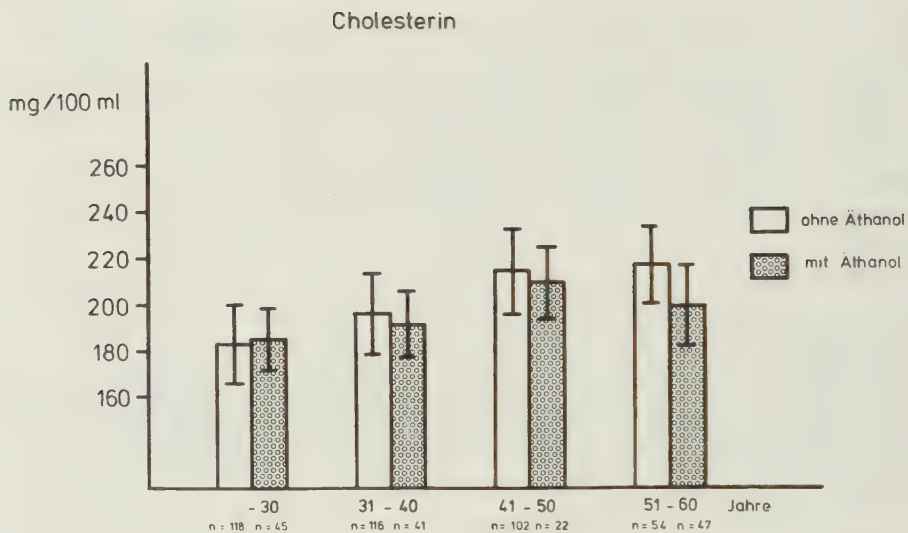
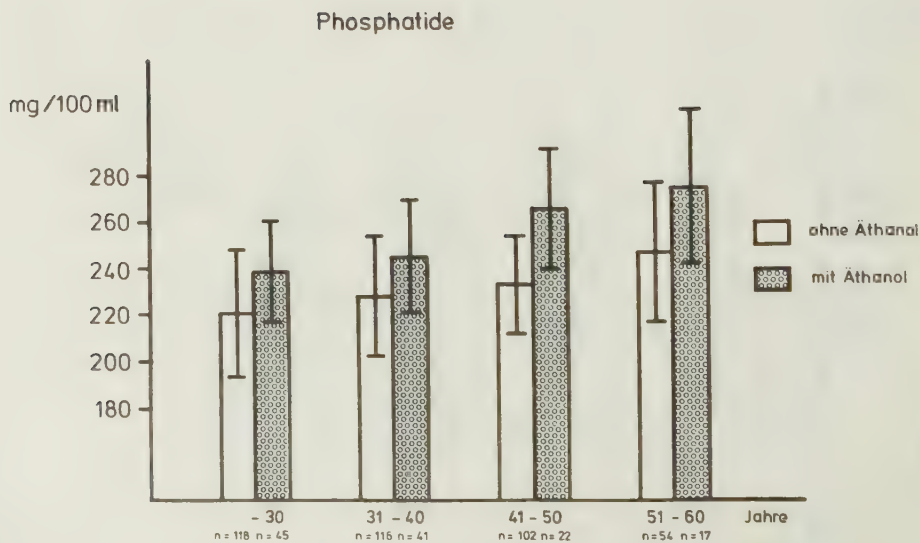


Abbildung 9:



IV. DISKUSSION

1. Ovulationshemmer

Über die Veränderungen des Plasmalipidspiegels unter oralen Kontrazeptiva wird von verschiedenen Autoren unterschiedlich berichtet. Die Angaben zeigen eine große Variationsbreite und weisen teils erhöhte, teils erniedrigte und auch fast unveränderte Werte im Vergleich zum Normbereich auf.

So untersuchten WYNN et al. (54) 116 Frauen vor und während und 48 Frauen während und nach einer Therapie mit oralen Kontrazeptiva. Es zeigte sich, daß während der Therapie Cholesterin und Triglyceride anstiegen, daß jedoch bei 88 % der Frauen der Triglycerid-Spiegel nach der Therapie wieder abfiel. Die Autoren konnten keine Abhängigkeit von der Zusammensetzung der Präparate feststellen.

Dagegen berichten die gleichen Autoren 1971 (51), 2 Jahre später, über Untersuchungsergebnisse, die eine Abhängigkeit der Lipidveränderungen vom Gestagen- bzw. Progestagengehalt der Ovulationshemmer erkennen ließen: die Triglyceride waren bei allen Probanden erhöht, besonders jedoch bei denen, die östrogenhaltige Präparate eingenommen hatten. Dagegen wiesen die Frauen, die ein überwiegend progestagenhaltiges Präparat verwendet hatten, einen erhöhten Cholesterinspiegel auf. Einen deutlichen Anstieg der Triglyceride unter oralen Kontrazeptiva konnte auch HAUSMANN et al. (23) in Untersuchungen an 101 gesunden Frauen nach über 6-monatiger Einnahme der Ovulationshemmer feststellen. Es ist anzunehmen, daß vorwiegend der Östrogengehalt der oralen Kontrazeptiva die Triglyceridspiegelerhöhung hervorruft, wogegen die Gestagene eher eine Erniedrigung

bzw. keine Veränderung der Triglyceride bewirken. Auch andere Autoren, AURELL et al. (5), BURGER et al. (11), GERSHBERG et al. (19) berichten über eine Erhöhung der Triglycerid- und Cholesterinwerte unter der Einnahme von Ovulationshemmern. BURGER (11) gibt außerdem an, daß auch die Phosphatide deutlich anstiegen. LEHNERT et al. (35) berichten dagegen von Untersuchungsergebnissen bei Frauen zwischen 18 und 31 Jahren nach 12-24-monatiger Ovulationshemmertherapie, bei denen weder Triglyceride noch Cholesterin signifikante Veränderungen aufwiesen. Er stellte beim Cholesterin eine Tendenz zur Erhöhung, bei den Triglyceriden jedoch eine Tendenz zur Erniedrigung fest. Dagegen waren die Phosphatide signifikant erhöht oder zeigten eine Tendenz zur Erhöhung. Über eine Erhöhungstendenz bei Phosphatiden berichtet auch KAFFARNIK in verschiedenen Untersuchungen: So ergab eine 6-monatige Einnahme von Ovulationshemmern lediglich bei den Phosphatiden eine Erhöhungstendenz, Triglyceride und Cholesterin verhielten sich dagegen unauffällig (28).

Eine spätere Untersuchung zeigte bei 12 - 24-monatiger Gabe von oralen Kontrazeptiva unbedeutend veränderte Triglyceride und Cholesterin, nur die Phosphatide wiesen eine Tendenz zur Erhöhung auf (35). RAVENS et al. (40), die bei 150 Frauen mit Ovulationshemmern erhöhte Cholesterin- und Triglyceridwerte gegenüber einem Vergleichskollektiv fanden, sehen keine kausalen Beziehungen zwischen der Veränderung der Lipidwerte und der Einnahme hormonaler Kontrazeptiva. Sie vermuten jedoch die Möglichkeit einer "Demaskierung" von latenten Stoffwechselstörungen.

Anscheinend bilden sich die Lipidveränderungen nach 2 - 3 - monatiger Unterbrechung der Einnahme zurück.

Von besonderem Interesse scheinen in diesem Zusammenhang die Untersuchungen über Veränderungen der Plasmalipide unter Ovulationshemmern bei bereits fettstoffwechselkranken Frauen zu sein. So berichtet J. ROBERTSON-RINTOUL (42) von einer Frau, die an Hyperlipoproteinämie Typ IV litt und bei der unter 3-monatiger Einnahme von Ovulationshemmern neben der Erhöhung der Triglycerid- und Cholesterinwerte Xanthome an Ellbogen etc. auftraten, die nach dem Absetzen der Medikamente wieder verschwanden. Ebenfalls einen starken Anstieg des Cholesterins beschreiben SMITH und PRIOR (48) bei einer Patientin mit essentieller Hypercholesterinämie, bei der vorher der Cholesterinspiegel sogar medikamentös gesenkt worden war.

Auch ZORILLA et al. (55) stellten einen deutlichen Anstieg der Serumlipide bei zwei Frauen, bei denen eine leichte Hypertriglyceridämie vorlag, fest. Es wird demzufolge diskutiert, ob bei Patienten mit einer leichten Hyperlipoproteinämie eine verstärkte Aktivierung der Lipide durch Ovulationshemmer zu erwarten ist.

Wir versuchten, durch die scharfe Selektion unserer Probanden solche pathologischen Veränderungen von vornherein auszuschließen und die Zahl der störenden Einflüsse möglichst gering zu halten. Bei unserer Untersuchung waren die Triglyceridwerte der Frauen bis 40 Jahre, die Ovulationshemmer einnahmen, deutlich erhöht, die Abweichungen zeigten mit $\alpha = 7,4$ (- 30 Jahre) Tendenz zur Signifikanz und mit $\alpha = 2,82$ (31 - 40 Jahre) deutliche Signifikanz. Auch die Phosphatidwerte waren erhöht, Signifikanz lag jedoch nur in der Gruppe der 31 - 40-jährigen Frauen vor. Die Abweichungen beim Cholesterin waren unbedeutend.

2. Nikotin

Die Feststellung, daß Zusammenhänge zwischen Nikotinkonsum und veränderten Serumlipiden, die wiederum eng mit einer erhöhten Risikobereitschaft zur Arteriosklerose korrelieren, führte zu einer Intensivierung der Forschungsarbeiten auf diesem Sektor.

Dabei liegen mehr Untersuchungen über die Sofortwirkung des Rauchens auf die Serumlipide vor, als Vergleiche der Blutfettwerte von gesunden Rauchern und Nichtrauchern.

Im Rauchversuch ändern sich die Cholesterinwerte folgendermaßen: bei jüngeren Probanden war laut GROSS et al. (22), BIALEK (7), PAGE (38) und KONTTINEN und RAJASALMI (34) ein Abfall des Cholesterinspiegels sofort nach dem Konsum einer oder mehrerer Zigaretten deutlich, die Werte stiegen jedoch anschließend wieder leicht an. Im gleichen Versuch stellte BIALEK (7) bei den Triglyceriden einen leichten, nicht signifikanten Anstieg fest. KERSHBAUM et al. (32) beschrieben ebenfalls eine Erhöhung des Triglyceridspiegels nach Durchführung des Rauchversuches, die Werte pendelten sich jedoch schon nach 30 min wieder in den Bereich des Ausgangswertes ein. Nach KONTTINEN (33) bleibt der Cholesterinspiegel beim Rauchversuch nach einer fetthaltigen Mahlzeit unbeeinflusst.

POZNER und BILLIMORIA (39) teilten 1970 64 gesunde Probanden zwischen 19 und 30 Jahren in Gruppen starker Raucher, schwacher Raucher und Nichtraucher ein und untersuchten unter anderem auch die Blutfettwerte. Dabei kamen sie zu folgenden Ergebnissen: schwache Raucher wiesen in keinem Bereich signifikante Veränderungen auf. Die durchschnittlichen Mittelwerte der Triglyceride, Phosphatide und des Cholesterins aller starken

Raucher waren gegenüber der Vergleichsgruppe erhöht, wobei jedoch nur die Cholesterinwerte mit 5 % signifikante Abweichungen zeigten. Im Vergleich zwischen Männern und Frauen stellten sie fest, daß die Erhöhung der Cholesterinwerte bei den weiblichen Probanden bedeutend höher lag. Auch die Phosphatidwerte waren bei den Frauen signifikant gegenüber der Vergleichsgruppe erhöht.

Bezogen auf diese Untersuchungen veröffentlichte HOWELL (24) wenig später eine umfassende Tabelle über Cholesterinwertveränderungen bei 2480 40- bis 45-jährigen Männern mit ganz unterschiedlichen Rauchgewohnheiten. Signifikante Veränderungen konnte er jedoch nicht feststellen. Demgegenüber ergaben Untersuchungen von KARVONNEN et al. (31) 1959 in Finnland signifikant höhere Cholesterinwerte bei den Rauchern gegenüber den Nichtrauchern, die zwischen 20 und 40 % lagen. Ihr Probandengut beschränkte sich allerdings auf Altersgruppen bis 40 Jahre. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch WILLENS und PLAIR (53), GOFMAN und LINDGREN (20) sowie CAGANOVA et al. (12) in ihren Untersuchungen, während KONTTINEN (33) beim Vergleich junger Raucher und Nichtraucher (18-25 Jahre) keine Unterschiede im Cholesterinspiegel konstatierte. ACHESON und JESSOP (1) konnten auch bei 65-85-jährigen Männern signifikante Abweichungen des Cholesterins nicht feststellen.

Diese letzten Beobachtungen stimmen mit unseren Untersuchungsergebnissen überein. Während die Cholesterinwerte bei den Rauchern nur unbedeutend verändert waren, zeigten sich signifikante Erhöhungen der Triglyceridwerte in den Altersgruppen bis 40 Jahren. Die Phosphatidwerte waren in der Gruppe der 31-50-jährigen signi-

fikant erhöht, die Erhöhungen in der Gruppe der -30-jährigen zeigte die Tendenz zur Signifikanz.

3. Alkohol

Seit 1918, als FEIGL (16) seine Untersuchungen über Blutfette und Alkohol veröffentlichte, haben die Wechselwirkungen zwischen Fettstoffwechsel und Alkoholgenuß ständig an Bedeutung und Interesse gewonnen. Die meisten Untersuchungen wurden bei alkoholgeschädigten, nicht stoffwechselgesunden Patienten durchgeführt. Dadurch fehlen uns Kenntnisse über die Einflüsse des Alkohols auf den Lipidstoffwechsel des gesunden Menschen.

Neuere Untersuchungen befassen sich nun speziell mit dieser Fragestellung.

So fanden KAFFARNIK und SCHNEIDER (30) bei der kurzfristigen Alkoholbelastung gesunder, fastender Probanden signifikante Erhöhungen der Triglyceride, während sich die Phosphatid- und Cholesterinwerte nicht deutlich veränderten. Bei akuter Alkoholbelastung erfolgte ein initialer Abfall der freien Fettsäuren mit konsekutivem sekundären Anstieg. Die Triglyceride stiegen kontinuierlich an, Cholesterin und Phosphatide zeigten keine signifikanten Veränderungen (26, 29). Diese Aussagen werden auch von anderen Autoren (8, 9, 13, 21, 25, 47) bestätigt. Dagegen fanden NIKKILÄ und OJALA (37) die Phosphatidwerte unter Alkohol erhöht.

Ähnliche Ergebnisse ermittelten MÜHLFELLNER et al. (36) bei isocalorisch ernährten Versuchspersonen unter den gleichen Untersuchungsbedingungen: Triglyceride und Phosphatide waren signifikant erhöht, dagegen blieben die Cholesterinwerte weitgehend unverändert.

SCHUBOTZ et al. (46), sowie MÜHLFELLNER et al. (36) vermuten auf Grund vergleichender Untersuchungen über den akuten Alkoholgenuß auf Fastendende, beziehungsweise isokalorisch Ernährte, daß die für eine äthanol-induzierte Hypertriglycerinämie notwendigen Fettsäuren normalerweise aus den Nahrungsfetten stammen. Beim Fastenden erfolgt der Anstieg jedoch durch periphere Lipolyse aus den Depotfetten (30, 46).

Unsere Untersuchungen zeigen eine signifikante Erhöhung ($\alpha = 0,45$ u. $\alpha = 0,70$) der Triglyceride in den Altersgruppen bis 50 Jahre.

Auch die Phosphatide sind zum Teil signifikant erhöht (-30 Jahre, 41-50 Jahre), oder es besteht Tendenz zur Signifikanz (31-40 Jahre).

Die Cholesterinwerte unterschieden sich in den Vergleichsgruppen nur unwesentlich.

Zu beachten sei noch der Hinweis verschiedener Autoren (2, 10, 43) auf die Bedeutung der erhöhten Triglyceride als Risikofaktor für Arteriosklerose.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Aus dem ambulanten Patientengut der Medizinischen Universitäts-Poliklinik Marburg wurden 521 normalgewichtige und stoffwechselgesunde Männer und Frauen im Alter von 18-65 Jahren ausgesucht.

Bei diesen "Normalpersonen" wurde der Einfluß von oralen Kontrazeptiva, Nikotin und Alkohol auf die Serumlipide, Cholesterin, Triglyceride und Phosphatide untersucht.

Folgende Ergebnisse konnten ermittelt werden:

1. Die Cholesterinwerte waren unter dem Einfluß von Ovulationshemmern, Alkohol und Nikotin nur unwesentlich verändert.
2. Signifikanz und Tendenz zur Signifikanz zeigten die Erhöhungen der Triglyceridwerte unter oralen Kontrazeptiva und Nikotin in den Altersgruppen bis 40 Jahre. Besonders auffällig waren die sehr signifikanten Abweichungen unter Alkoholeinfluß bis 50 Jahre.
3. Deutlich war die Beeinflußbarkeit der Phosphatide durch Alkohol und Nikotin in den Gruppen bis 40 Jahre. Die Werte waren teils signifikant, teils annähernd signifikant erhöht. Der Einfluß von Ovulationshemmern machte sich nur in der Altersgruppe 31-40 Jahre signifikant bemerkbar.
Es fiel auf, daß sich bei den älteren Probanden (über 50 Jahre) die untersuchten Serumlipide unter den angegebenen Einflußgrößen nicht oder nur unwesentlich gegenüber den Vergleichsgruppen veränderten. Anscheinend überwiegen hier andere, altersspezifische Faktoren, die an dieser Stelle nicht näher untersucht werden konnten.

Es wurde deutlich gemacht, daß Triglyceride und Phosphatide besonders durch Alkohol- und Nikotinkonsum stark beeinflußt, d. h. erhöht, werden und damit als Risikofaktoren für Arteriosklerose nicht unterschätzt werden sollten, dagegen bleibt das Cholesterin durch diese exogenen Faktoren weitestgehend unbeeinflußt.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

- 1) ACHESON, R.M., JESSOP, W.J.E.:
Tabacco smoking and serum lipids in
old men. Brit. Med. J. 2, 1108 (1961)
- 2) ALBRINK, M.J.:
Triglycerides, lipoproteins and
coronary artery disease.
Arch. int. Med. 109, 345 (1962)
- 3) ALBRINK, M.J., MEIGS, J.W., MAN, E.-B.:
Serum lipids, hypertension and
coronary artery disease.
Amer. J. Med. 31, 4 (1961)
- 4) ALLEN, R.I.L.:
The estimation of phosphorus.
Biochem. J. 34, 858 (1940)
- 5) AURELL, M., CRAMER, K., RYBO, G.:
Serum lipids and lipoproteids during
longterm administration of an oral
contraceptive.
The Lancet, 291, (I 1966)
- 6) BARTLETT, G.R.:
Phosphorus essay in column chromato-
graphy.
J. Biol. Chem. 234, 466 (1959)
- 7) BIALEK, R.:
Rauchen und Lipide.
Dissertationsschrift Würzburg, 1965

- 8) BÖHLE, E., ERB, W., BASTERT, G., MELANI, F., DITSCHNEIT, H.:
Blutlipide und Fettleber.
In: Fettleber-Symposium, Erlangen
1967, Lochham bei München:
Pallas-Verlag 1968
- 9) BÖHLE, R., LÜPKE, H. v., MELANI, F., DITSCHNEIT, H.:
Med. und Ernähr. 5, 106 (1967)
- 10) BRAUNSTEINER, H., SAILOR, S., SANDHOFER, F., DI PAULI, R.,
GABL, F., YUNG, A.: Lipidwerte bei gesunden Personen und
Patienten mit Myocardinfarkt.
Wien. klin. Wschr. 77, 859, (1965)
- 11) BURGER, H., FLORIAN, H.J., HOLZMANN, G.:
Über die Beeinflussung der Serum-
lipide gesunder Frauen durch Ovu-
lationshemmer.
Z. Geburtsh. Gynäk. 1, 170, (1969)
- 12) CAGANOVA, A., CAGAN, S., SIMMKA, V.:
Bratsl. lek. Listy, 50, 3, 387 (1963)
- 13) CORREDOR, D.G., MENDELSON, L.V., SABEH, G., SUNDER, J.H.,
DANOWSKI, T.S.: Serum lipids during oral contra-
ceptive exposure.
Clin. Pharmac. and Therap. 11, 188
(1969)
- 14) DEPPERSDORF, J., GRÜTZMANN, K., MÜLLER, K., SCHÄFER, C.,
SCHMIDT, H., STOLZE, G., THIELE, H.-J.:
Zur Problematik der Normalwerte I.
Mitteilung. Dtsch.Ges.wesen 25,
1153 (1973)

15) EGGSTEIN, M., KREUTZ, F.H.:

Eine neue Bestimmung der Neutral-
fette im Blutserum und Gewebe.
I. Mitteilung: Prinzip, Durchführung
und Besprechung der Methode.
Klin. Wschr. 44, 262 (1967)

16) FEIGL, J.:

Neue Untersuchungen zur Chemie des
Blutes bei akuter Alkoholintoxikation
und bei chronischem Alkoholismus mit
besonderer Berücksichtigung der Fette
und Lipide. Chemische Untersuchungen
zur Kenntnis der Entwicklung und des
Aufbaus von Lipämien.
V. Biochem. Z. 92, 282 (1918)

17) FISKE, C.M., SUBBA, ROW, Y:

The calometric determination of
phosphorus,
J. Biol. Chem. 66, 375 (1925)

18) FOLCH, C.M., LEES, M., SLOANE-STANLEY, D.H.:

A simple method for the isolation
and purification of total lipids
from animal tissues.
J. Biol. Chem. 226, 497 (1957)

19) GERSHBERG, H., HULSE, M., JAVIER, Z.:

Hypertriglyceridemia during treat-
ment with estrogen and oral contra-
ceptives.
Obstet. and Gynec. 31, 186 (1968)

20) GOFMAN, J., LINDGREN, F.T.:

Cigarette smoking, serumlipoproteids
and coronary heart disease.

Geriatrics, 10, 8, (1975)

21) GRANDE, F., HAY, L.J., HEUPEL, H.W., AMATUZIO, D.S.:

Effect of ethanol on serum cholesterol
concentration in dog and man. Circu-
lat. Res. 8, 810 (1960)

22) GROSS, R., BIALEK, R., SCHADE, G., JUCHEMS, R.:

Serumlipid-Veränderungen beim
Rauchen.

Dtsch. Med. J. 21, 368 (1970)

23) HAUSMANN, L., KAFFARNIK, H., LORENZ, D., SCHUBOTZ, R.:

Verschiedene Plasmalipide unter Ovu-
lationshemmern unterschiedlichen
Typs und Zusammensetzung.

Verhandl. d. dtsh. Gesellsch. f.
inn. Med. 82, 841 (1976)

24) HOWELL, R.W.:

Smoking habits and laboratory tests.
The Lancet 152, (II 1970)

25) JONES, D.P., LOSOWSKY, M.S., DAVIDSON, C.S.:

Effects of ethanol on plasma lipids
in man. J. Lab. clin. Med. 62,
675 (1963)

- 26) KAFFARNIK, H.: Serumlipide. Normalwerte, Tages-schwankungen, Alkoholinduktion, Beeinflussungen durch Testdiäten, Werte bei essentiellen Hyperlipidämien, bei Patienten mit Diabetes mellitus und Leberzell-Verfettung.
Fortschr. d. Med. 93, 6, 271 (1975)
- 27) KAFFARNIK, H.: Veränderungen der Plasmalipide unter oralen Kontrazeptiva. Sonderdruck aus Suppl. 12 zur Zeitsch. f. Ernährungswissensch. Steroidhormone und Fettstoffwechsel.
Dr. Dietr. Steinkopff Verl. Darmstadt
- 28) KAFFARNIK, H., LEHNERT, H., MEYER-BERTENRATH, J.G., ZÖFEL, P., KARSZNIA, R.: Untersuchungen der Plasmalipide vor und nach 6-monatiger oraler Behandlung mit Ovulationshemmern.
Klin. Wschr. 48, 439, (1970)
- 29) KAFFARNIK, H., SCHNEIDER, J.: Die äthanolinduzierte Hyperlipoproteinämie des stoffwechselgesunden Menschen.
Klin. Wschr. 54, 747 (1976)
- 30) KAFFARNIK, H., SCHNEIDER, J.: Zur kurzfristigen Wirkung des Äthylalkohols auf die Serumlipide gesunder, fastender Versuchspersonen.
Z. Ges. exp. Med. 152, 187 (1970)

- 31) KARVONNEN, M., ORMA, E., KEYS, A., FIDANZA, F., BROZEK, J.:
Cigarette smoking, serum-cholesterol,
bloodpressure and bodyfatness.
The Lancet, 492 (I 1959)
- 32) KERSHBAUM, A., BELLET, S., DICKSTEIN, E.R., FEINBERG, L.J.:
Effect of cigarette smoking and
nicotine on serum free fatty acids.
Circ. Res. 9, 631-638 (1961)
- 33) KONTTINEN, A.:
Cigarette smoking and serum lipids
in young men. Brit. Med. J. 1, 1115
(1962)
- 34) KONTTINEN, A., RAJASALMI, M.:
Effect of heavy Cigarette Smoking on
postprandial Triglycerides, Free
Fatty Acids and Cholesterol.
Brit. Med. J., Vol I, 850 (1963)
- 35) LEHNERT, H., SCHNEIDER, J., GASSEL, W.-D., ZÖFEL, P.,
KARSZNIA, R., MEYER-BERTENRATH, J.G., KAFFARNIK, H.:
Plasmalipide nach 12-24monatiger
oralen Gabe von Ovulationshemmern.
Klin. Wschr. 49, 280 (1971)
- 36) MÜHLFELLNER, G., MÜHLFELLNER, O., KAFFARNIK, H.:
Die Wirkung des Äthylalkohols auf die
Plasmalipide isocalorisch ernährter
Versuchspersonen.
Z. ges. exp. Med. 154, 22 (1971)

37) NIKKILÄ, E.A., OJALA, K.:

Effect of ethanol on the synthesis of liver triglycerides and phospholipids from circulation palmitic acid-1-C14.

Ann. Med. exp. Fenn. 41, 254 (1963)

38) PASS, L:

Effect of Cigarette Smoking on serum cholesterol and Lipoproteinconcentration.

Jama, 171, 1500 (1959)

39) POJNER, H., BILLIMORIA, J.D.:

Effect of smoking on Bloodclotting and lipid and lipoprotein levels.

The Lancet 1318 (I 1970)

40) RAVENS, K.G., DORS, G., JIPP, P.:

Zur Häufigkeitsverteilung sogenannter Risikofaktoren unter Ovulationshemmern.

Ver. dtsh.Ges.inn.Med. 81, 1725 (1975)

41) RICHTERICH, R., LAUBER, K.:

Bestimmung des Gesamt-Cholesterins im Serum.

Klin. Wschr. 40, 1252 (1962)

42) ROBERTSON-RINTOUL, J.: Raised serum-lipids and oral contraceptives.

The Lancet, 1320 (II 1972)

- 43) SCHETTLER, G.: Arteriosklerose S. 306, Stuttgart:
Thieme 1961
- 44) SCHMIDT, F.H., von DAHL, K.:
Zur Methode der enzymatischen Neu-
tralfettbestimmung in biologischem
Material. Z. klin. Chem. 6, 156, (1968)
- 45) SCHNEIDER, J.: Zur kurzfristigen Wirkung des Äthyl-
alkohols auf die Serumlipoide bei
gesunden Versuchspersonen.
Dissertationsschrift, Marburg 1969
- 46) SCHUBOTZ, R., MÜHLFELLNER, G., SCHNEIDER, J., MÜHLFELLNER, O.,
KAFFARNIK, H.: Verhalten der Triglycerid-Fettsäuren
bei fastenden und isokalorisch er-
nährten Versuchspersonen unter akuter
Äthanolbelastung. Einfluß der Lipo-
lysehemmung durch Nikotinsäure und
Glucose.
Res. exp. Med. 167, 139 (1976)
- 47) SHAPIRO, R.H., SCHEIG, R.L., DRUMMEY, G.D., MENDELSON, J.H.,
ISSELBACHER, K.J.: Effect of prolonged ethanol ingestion
on the transport and metabolism of
lipids in man.
New Engl. J. Med. 272, 610 (1965)
- 48) SMITH, R.B.W., PRIOR, I.A.:
Oral contraceptive opposition to
hypercholesterolemic action of clofi-
braz. The Lancet, 750 (I 1968)

49) STATISTISCHES BUNDESAMT DEUTSCHLANDS:

Veröffentlichungen auf dem Gebiet
des Gesundheitswesens.
(laufende Jahrgänge)

50) STÄHLER, F., MUNZ, E., KATTERMANN, R.:

Enzymatische Bestimmung von Gesamt-
cholesterin im Serum.
Dtsch. Med. Wschr. 100. Jg., Nr. 16,
876 (1975)

51) STOKES, T., WYNN, V.: Serum-lipids in women on oral contra-
ceptives. The Lancet 677 (II 1971)

52) WATSON, D.:

A simple method for the determination
of serum cholesterol.
Clin. Chem. Acta 5, 637 (1960)

53) WILLENS, S., PLAIR, S.: Cigarette smoking and arterioscle-
rosis.

Science 138, 975 (1962)

54) WYNN, V., DOAR, J.W.H., MILLS, G.L., STOKES, T.:

Fasting serum triglyceride, chole-
sterol, and lipoprotein levels
during oral-contraceptive therapie.
The Lancet, 756 (II 1969)

55) ZORILLA, E., HULSE, M., HERNANDEZ, A., GERSHBERG, H.:

Severe endogenous hypertriglyceri-
demia during treatment with estrogen
and oral contraceptives.

J. Clin. Endocr. 28, 1793 (1968)

Herrn Professor Dr. med. H. KAFFARNIK möchte ich für die Überlassung des Themas und seine große Hilfsbereitschaft herzlich danken.

Vielen Dank auch Herrn Dipl.-Mathematiker L. ZÖFEL für die statistische Auswertung der Ergebnisse und Herrn W. Michel für die Anfertigung der graphischen Darstellungen.

LEBENS LAUF

Am 28.2.1949 wurde ich als Tochter des Zahnarztes Dr. Walter Brede und seiner Frau Marie-Luise, geb. Fromm, in Korbach geboren.

Von 1955 - 1959 besuchte ich die Volksschule Marker Breite und anschließend das Gymnasium Alte Landesschule Korbach, in dem ich 1963 die Reifeprüfung ablegte.

Das Studium der Zahnmedizin begann ich im WS 1973/74 an der Philipps-Universität Marburg. Dort bestand ich im März 1969 die naturwissenschaftliche Vorprüfung, im Oktober 1970 die zahnärztliche Vorprüfung und im Juni 1973 das Staatsexamen.

Nach meiner Ausbildung zur Fachzahnärztin für Kieferorthopädie an der Universitäts-Zahnklinik Gießen arbeite ich zur Zeit in einer Fachzahnarztpraxis in Bruchsal.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren
Professoren und Dozenten:

Amon, Bernhardt, Dimroth, Goebell, Haam, Hennis,
Hering, Heuser, Hort, Janke, Karlson, Keil, Korb,
Kühnel, Mahr, Niemeyer, Nöth, Oehmig, Pantke,
Petry, Pfütz, Riecken, Rohen, Rosemann, Rupec,
Schmidt, Schnell, Seidel, Stuke, Vogt, Walcher,
Zilliken.



